

Rak przytarczyc – trudności różnicowo-rozpoznawcze i problemy terapeutyczne

Andrzej Wygoda¹, Zbigniew Wygoda², Barbara Jarzab², Krzysztof Skłodowski¹

Rak przytarczyc jest bardzo rzadkim nowotworem o nieustalonej do końca etiologii – częstość jego występowania nie przekracza 0,2% wszystkich nowotworów złośliwych układu wewnątrzwydzielniczego. W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę gruczolaka przytarczyc, a także raka tarczycy, co w wielu przypadkach sprawia trudności histokliniczne.

Objawy raka przytarczyc są przede wszystkim spowodowane nadprodukcją parathormonu (PTH), dopiero później związane są z masą guza i jego przerzutów. Nadmiar PTH prowadzi do wzrostu wapnia w surowicy krwi, zaburzeń ze strony układu kostnego, pokarmowego oraz nerek, co w skrajnych przypadkach jest przyczyną mocznicy.

Postępowaniem z wyboru w raku przytarczyc jest leczenie operacyjne. Uzupełniające leczenie promieniami budzi kontrowersje i ma swoich zwolenników oraz przeciwników, natomiast chemioterapia nie odgrywa żadnej roli w leczeniu chorych na ten nowotwór.

Ponieważ główną przyczyną śmierci pacjentów jest narastająca, niekontrolowana hiperkalcemia, wydłużenie przeżycia całkowitego osiąga się poprzez leczenie hamujące resorpcję wapnia z kości i obniżające jego stężenie we krwi. Prawidłowe prowadzenie chorych może zapewnić uzyskanie wieloletnich przeżyć, pomimo wystąpienia rozsiewu procesu nowotworowego.

Parathyroid cancer – differential diagnosis difficulties and therapeutic problems

Parathyroid cancer is a very rare neoplasm – its frequency is not higher than 0.2% of all malignant neoplasms of endocrine system. Differential diagnosis includes parathyroid adenoma and thyroid cancer and frequently is difficult.

Symptoms of parathyroid cancer result from overproduction of parathormone (PTH), what leads to hypercalcemia, disturbances in skeletal and gastrointestinal system and renal dysfunction, even uraemia. Surgery is a standard therapy for parathyroid cancer. Adjuvant radiotherapy is controversial and has proponents and opponents, instead, chemotherapy plays no role.

Main reason of death is hypercalcemia, not tumour volume progression. Thus, correct symptomatic treatment to decrease calcium level in serum and increase calciuria is essential to elongate overall survival, especially in patients, who are not candidates for surgical procedures. After appropriate treatment, long survival time is possible even in disseminated parathyroid carcinoma.

Słowa kluczowe: rak przytarczyc, diagnostyka różnicowa, hiperkalcemia, leczenie

Key words: parathyroid cancer, differential diagnosis, hypercalcemia, treatment

Rak gruczołu przytarczowego jest bardzo rzadko występującym nowotworem – w największych światowych ośrodkach onkologicznych leczono od kilku-kilkunastu do, maksymalnie, kilkudziesięciu chorych, w ciągu wielu dziesięcioleci. Jego częstość występowania mieści się w przedziale od 0,2-0,5% (kraje Europy Zachodniej, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej) do 5% (Japonia) chorych z nadczynnością przytarczyc i nie przekracza 0,2% wszyst-

kich nowotworów złośliwych układu wewnątrzwydzielniczego. Po raz pierwszy przypadek raka przytarczyc opisano w pierwszej dekadzie XX wieku (de Quervain), jednak pełne autorstwo przypisuje się Armstrongowi, który w roku 1938 roku opisał hormonalnie czynnego raka tego gruczołu u pacjenta z towarzyszącą hiperkalcemią [1, 2]. Dotychczas opisano około 600 przypadków raka przytarczyc.

Pierwszym i najczęstszym objawem raka przytarczyc jest nadprodukcja parathormonu (PTH) i kliniczne konsekwencje nadczynności przytarczyc. Tylko wyjątkowo spotyka się raka hormonalnie nieczynnego [3-5]. Do pierwotnej nadczynności przytarczyc znacznie częściej dochodzi jednak u chorych z pojedynczym lub mnogim gruczolakiem przytarczyc lub ich hiperplazją. We wszystkich tych

¹ I Klinika Radioterapii

² Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

przypadkach wydzielanie PTH jest autonomiczne i w niewielkim stopniu podlega regulacji fizjologicznej. Przedoperacyjne różnicowanie między gruczolakiem i rakiem przytarczyc na podstawie nasilenia hiperkalcemii nie jest więc możliwe.

W przeciwieństwie do gruczolaka przytarczyc, który dwukrotnie częściej występuje u kobiet, rak tego gruczołu jest jednakowo częsty u obu płci. Natomiast w odniesieniu do wieku istnieją pewne różnice – występuje u osób młodszych (nawet o 10-20 lat), najczęściej w piątej dekadzie życia. Spotykane są jednak przypadki raka przytarczyc u osób nastoletnich, jak również będących w podeszłym wieku [6].

W Tabeli I przedstawiono charakterystykę kliniczną raka przytarczyc [7].

Tab. I. Różnice w obrazie klinicznym gruczolaka i raka przytarczyc
Table I. Differences in clinical image of adenoma and carcinoma of parathyroid glands

	Gruczolak	rak
Płeć	K > M	K = M
Wiek	VI dekada	V dekada
Śr. stężenie wapnia w surowicy*	< 12 mg%	> 14 mg%
Badalny guz	rzadko	często
Objawy nerkowe**	< 5%	~ 60%
Brak objawów	~ 50%	< 2%

* powyższe wartości mają charakter pomocniczy i nie stanowią kryterium różnicowania pomiędzy gruczolakiem i rakiem

** kamica nerkowa, odmiedniczkowe zapalenie nerek, wapnica nerek

Rak przytarczyc, pomimo rzadkiego występowania, powinien być zawsze brany pod uwagę w sytuacjach:

- hiperkalcemii z towarzyszącym, palpacyjnie badalnym, guzem na szyi,
- hiperkalcemii ze współistnieniem porażenia fałdu głosowego,
- znacznej hiperkalcemii (> 14-15 mg/dl).

Etiologia

Etiologia raka przytarczyc nie jest do końca wyjaśniona i w ogromnej większości przypadków nie udaje się ustalić pewnej przyczyny. Do czynników ryzyka zalicza się przebytą w przeszłości radioterapię obszaru szyi lub inny kontakt z promieniowaniem jonizującym, szczególnie w dzieciństwie i wczesnej młodości [8, 9]. Przewlekła niewydolność nerek może prowadzić do rozwoju II i III-rzędowej nadczynności przytarczyc. U tych chorych istnieje możliwość rozwoju raka, poprzedzonego przerostem i gruczolakiem przytarczyc [8, 10].

W części przypadków schorzenie to ma podłoże genetyczne. Opisano wiele zespołów dziedzicznych, w których dochodzi do nadczynności przytarczyc. Jest ona na przykład najczęstszym objawem zespołu MEN 1, rzadziej obserwuje się ją w MEN 2A [11, 12]. Rak przytarczyc jako składowa MEN 1 lub MEN 2 opisywany jest jednak stosunkowo rzadko. Ostatnio zidentyfikowano gen odpowiadający za zespół nadczynności przytarczyc i guza

wiedzialny za zespół nadczynności przytarczyc i guza szczęki (*hyperparathyroidism jaw tumor syndrome*), w którym wystąpienie raka przytarczyc jest jednym z 4 głównych objawów klinicznych (nadczynność przytarczyc, guz szczęki, rak przytarczyc oraz torbiele/guzy nerki) i dotyczy znaczącego odsetka chorych [13-15]. Gen, zlokalizowany w chromosomie pierwszym, został niedawno sklonowany, jego produkt białkowy nosi nazwę parafibrominy [16]. Wystąpienie dwóch z powyższych objawów jest interpretowane jako wskazanie do badań genetycznych w kierunku mutacji tego genu, co sugeruje, że każdy chory na czynnego hormonalnie raka przytarczyc winien przejść badania genetyczne.

Molekularny mechanizm powstawania sporadycznego raka przytarczyc nie jest dobrze poznany. Badania genetyczne pozwalają na znalezienie aberracji chromosomalnych w znacznej części przypadków, jednak dotychczas nie znaleziono genu odpowiedzialnego za transformację nowotworu przytarczyc. Wiadomo, że do jego rozwoju może przyczyniać się inaktywacja genu *RB* – u ok. 90% chorych ekspresja białka RB jest obniżona [17]. Mutacje genu *p53* stwierdzono w <30% raków przytarczyc. Według Kytöla i wsp. do najczęściej obserwowanych zmian genetycznych w komórkach raka przytarczyc należą: amplifikacja chromosomów X i 1q (wczesne stadia onkogenezy), delecje 13q, 9p i amplifikacja 19p (pośrednie stadia onkogenezy) oraz delecje 6q, 4q, amplifikacje 9q i 16p. [18, 19]. W dwóch przypadkach raka, badanych przez Chudka, nie stwierdzono jednak amplifikacji 1q, natomiast amplifikację chromosomu X obserwowano tylko w jednym przypadku [19].

Histopatologia

Makroskopowo rak przytarczyc jest najczęściej guzem koloru szarego, spoistym palpacyjnie, z bogatą tkanką włóknistą, o typowym wymiarze od jednego do kilku centymetrów średnicy. Kryteria histopatologiczne, odróżniające raka przytarczyc od gruczolaka, zostały opracowane przez Schantza, Castlemana i Rotha [20, 21] i obejmują: obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych, naciekanie torebki narządu, naczyń i struktur sąsiednich, obecność włóknistych pasm łącznotkankowych, pleomorfizm komórkowy, objawiający się bełeczkwatym lub rozetkowym układem komórkowym i aktywnością mitotyczną.

Aneuploidalność DNA jest prawie zawsze powiązana z gorszym rokowaniem, aczkolwiek należy pamiętać o możliwości jej występowania również w przypadkach gruczolaków [22-24].

Należy nadmienić, iż ewidentne rozróżnienie pomiędzy rakiem a gruczolakiem nie zawsze jest łatwe, a w piśmiennictwie spotyka się różną częstość występowania poszczególnych kryteriów patologicznych – np. bełeczkwowanie w serii Sandelina było jedną z najrzadziej występujących – 20%, z kolei w serii Chow'a najczęściej – aż 90% [6, 25].

Levin i wsp. dzieli gruczolaki na typowe i atypowe [26]; atypowy gruczolak przytarczyc w pewnych przypad-

kach może być w rzeczywistości wysoko dojrzałym rakiem. Część autorów zaleca ostrożność przy postawieniu rozpoznania raka, twierdząc, że pewne cechy mogą być wspólne zarówno dla łagodnych, jak i złośliwych postaci nowotworu tego gruczołu. Na przykład aktywność mitotyczna samodzielnie nie jest wystarczającym wskaźnikiem złośliwości [22], podobnie jak mikro- lub makroskopowe naciekanie struktur sąsiednich. Niejednokrotnie pierwszym i jedynym miernikiem są dopiero przerzuty u pacjentów operowanych pierwotnie z powodu gruczolaków. Wszystkie te fakty przemawiają za koniecznością wnikliwej obserwacji pacjenta po leczeniu z powodu gruczolaka, a przy klinicznym podejrzeniu raka nawet za rozważeniem reoperacji.

W diagnostyce różnicowej raka przytarczyc z nowotworami tarczycy zasadniczą rolę odgrywają badania immunohistochemiczne – na obecność tyreoglobuliny (różnicowanie z rakiem brodawkowym lub pęcherzykowym tarczycy, szczególnie rakiem oksyfilnym), kalcytoniny (z rakiem rdzeniastym tarczycy), PTH. Immunohistochemiczne badanie markerów proliferacji, np. Ki-67, może pomóc w różnicowaniu raka od gruczolaka przytarczyc. Brak immunoreaktywności z białkiem RB w obrębie jądra komórkowego guza z dużą dozą prawdopodobieństwa przemawia za rakiem, a przeciwko gruczolakowi przytarczyc [27]. Również nadekspresja cykliny D1 jest bardzo często spotykana (ponad 90%) w przypadkach raka gruczołu przytarczowego [28].

Badania molekularne, przeprowadzone techniką CGH i poprzez analizę mikrosatelitarną, nie pozwalają na jednoznaczne odróżnienie gruczolaków i raków, gdyż spektrum obserwowanych aberracji chromosomalnych się nakłada. Jak wynika jednak z analizy Chudka [19], przeprowadzonej w ponad 20 pierwotnych gruczolakach i 2 rakach przytarczyc za pomocą ponad 100 markerów mikrosatelitarnych, obejmujących wszystkie chromosomy, raki charakteryzowały się wysoką liczbą stwierdzonych aberracji (ponad 20), podczas gdy gruczolaki z taką liczbą stanowiły zaledwie 10% badanego materiału. Kontynuacja tych badań może przynieść nowe kryteria dla oceny złośliwości guzów przytarczyc.

Objawy

Rak przytarczyc jest jedną z przyczyn pierwotnej nadczynności przytarczyc i jego objawy są związane z nadprodukcją PTH. PTH zwiększa aktywność osteoklastów w kościach, resorpcję zwrotną Ca^{2+} w cewkach nerkowych oraz wchłanianie wapnia w jelitach (wtórnie do wzrostu syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w nerkach), natomiast hamuje resorpcję zwrotną fosforanów w cewkach nerkowych. Efektem netto działania PTH jest zatem wzrost kalcemii i spadek fosfatemii [29].

Objawy ze strony przewodu pokarmowego, a także nerek, występujące w przebiegu nadczynności przytarczyc, są zmianami wtórnymi do hiperkalcemii. Objawy kostne natomiast są spowodowane przewagą resorpcji wapnia z kości nad kościotworzeniem, co jest jedną z przyczyn hiperkalcemii. Zmiany kostne mogą występować pod

postacią uogólnionej osteoporozy, później dochodzi do resorpcji podokostnowej, ubytków ogniskowych o charakterze *osteitis fibrosa cystica* i następnych złamań patologicznych. Objawy ze strony przewodu pokarmowego mogą obejmować utratę łaknienia i bóle brzucha, współistniejące z nudnościami i zaparciami. Pierwotna nadczynność przytarczyc może powodować chorobę wrzodową, szczególnie dwunastnicy, oraz zapalenie trzustki. Dysfunkcja nerek spowodowana jest zwapnieniami, głównie w tkance śródmiąższowej, a także w kanalikach zbiorczych (wapnica nerkowa) oraz skłonnością do tworzenia kamieni, co może w krańcowych sytuacjach prowadzić do mocznicy. Jedną z najczęstszych chorób nerek w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc stanowi odmiedniczkowe zapalenie nerek. W przypadkach znacznej kalcemii mogą pojawić się nawet zaburzenia psychiczne, początkowo pod postacią rozdrażnienia lub nawet agresji, a następnie zamroczenia.

W przebiegu raka przytarczyc hiperkalcemia w rzadkich wypadkach może osiągać poziom 20 mg/dl, przeważnie jednak oscyluje w granicach 15 mg/dl (a prawie zawsze przekracza 14 mg/dl). Mimo, że ryzyko przełomu hiperkalcemicznego jest wysokie, to trzeba zaznaczyć, że hiperkalcemia występująca w przypadkach gruczolaka lub hiperplazji przytarczyc również może prowadzić do przełomu hiperkalcemicznego i jest częściej jego przyczyną niż rak przytarczyc. W niewielkim odsetku przebieg raka przytarczyc może być jednak zupełnie bezobjawowy, a jedynym odchyleniem jest wówczas stwierdzane podwyższone stężenie wapnia, przypadkowo wykryte podczas badań krwi wykonywanych z innych przyczyn.

Chorzy na raka przytarczyc rzadko umierają z powodu zaawansowania procesu nowotworowego – najczęściej bezpośrednią przyczyną śmierci są zaburzenia spowodowane nadprodukcją PTH. Jego stężenie może wielokrotnie przekraczać górną granicę normy. W grupie pacjentów Obary i wsp. prawie u 70% pacjentów poziom PTH był ponad pięciokrotnie wyższy od górnego zakresu normy [30].

PTH wydzielany przez przytarczycę szybko ulega rozpadowi i w surowicy obecna jest nie tylko cząsteczka wyjściowa, ale także szereg peptydów pochodnych. Dostępne testy immunochemiczne oznaczają hormon natywny (PTH-1-84), jego fragment N-końcowy lub fragment C-końcowy. Peptydy te mają różne okresy półtrwania (PTH-1-84: <20 min., fragment C-końcowy: 20-25 min., fragment N-końcowy: 4-6 min.). Obecnie najczęściej oznacza się całą cząsteczkę („intact”) hormonu przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciwko obu jej końcom. Zakres referencyjny dla tego oznaczenia wynosi 10-65 pg/ml. W ostatnim czasie pojawiły się jednak doniesienia, że oznaczenie całej cząsteczki PTH (1-84) zwykłą metodą immunoradiometryczną nie pozwala na odróżnienie całkowitej cząsteczki PTH (1-84), określanej jako PTH aktywujący cyklazę (CAP – *cyclase activating* PTH) od cząsteczki PTH, pozbawionej krótkiego fragmentu N-końcowego (PTH 7-84), określanej jako PTH nie aktywujący cyklazy (CIP – *cyclase inactive* PTH). Dostępne komercyjnie zestawy oznaczają zarówno poziom

PTH (1-84), jak i (7-84), co jest niezbyt precyzyjnym pomiarem, ponieważ działanie obydwu peptydów CAP i CIP na gospodarkę wapniową jest przeciwstawne. Fakt ten może mieć znaczenie dla odróżniania pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc (gdzie stężenie CAP i CIP nie jest równoważne), jednak jak dotąd nie wiadomo, czy ma znaczenie w raku przytarczyc [29, 31]. Stock i wsp. stwierdzili podwyższony poziom gonadotropiny u kilkunastu chorych na raka przytarczyc, jednak jej rola jako markera nie została ustalona [32, 33].

Jak już wspomniano powyżej, wyjątkowo rzadko można napotkać hormonalnie nieczynnego (niesekrecyjnego) raka gruczołu przytarczowego [3-5]. Pierwszy przypadek takiego raka przytarczyc był opisany przez de Quervain'a jako w ogóle pierwszy opisany nowotwór złośliwy tego gruczołu [1]. W sumie liczba wszystkich przedstawionych w piśmiennictwie przypadków tej postaci raka nie przekracza kilkunastu. W klasycznym badaniu histopatologicznym nie stwierdza się różnic pomiędzy hormonalnie czynnym a niesekrecyjnym rakiem przytarczyc, ale w mikroskopii elektronowej można zauważyć ziarnistości neurosekrecyjne o śr. 100-300 nm w przypadku raka hormonalnie czynnego. Kryterium klinicznym, potwierdzającym występowanie postaci hormonalnie nieczynnej, jest prawidłowy poziom PTH i wapnia w surowicy krwi.

System klasyfikacji TNM nie obejmuje raka przytarczyc. Brak jest również innych systemów porównujących zaawansowanie nowotworu, opierających się bądź na wymiarach guza, bądź naciekaniu poszczególnych narządów. Klinicznie, pacjentów chorych na raka przytarczyc można podzielić na dwie grupy:

- chorzy bez przerzutów – nowotwór ograniczony jest do gruczołu przytarczowego z możliwym naciekaniem struktur sąsiednich,
- chorzy z przerzutami – występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub narządów odległych.

Przebieg

U około połowy chorych na raka przytarczyc w badaniu palpacyjnym można stwierdzić masę guza na szyi, co bardzo rzadko zdarza się w przypadku gruczolaka [34]. Rak przytarczyc nie zawsze jest rozpoznawany przed zabiegiem operacyjnym, i to nawet pomimo wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, stąd chorzy są kwalifikowani do operacji z rozpoznaniem raka tarczycy lub gruczolaka przytarczyc. Jedna z pacjentek z rozpoznaniem raka przytarczyc, która trafiła do Centrum Onkologii w Gliwicach, została skierowana z histopatologicznym rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy – dopiero weryfikacja immunohistochemiczna potwierdziła pochodzenie nowotworu z gruczołu przytarczowego.

Rak przytarczyc cechuje się przede wszystkim złośliwością miejscową, relatywnie rzadko, dopiero przy znacznym zaawansowaniu miejscowym guza dając przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (kilka-kilkanaście procent przypadków).

Spośród obwodowych lokalizacji przerzutów należy wymienić przede wszystkim płuca, gdzie umiejscawiają

się one najczęściej (nawet do 80% przypadków choroby rozsianej). Znacznie rzadziej stwierdza się je w kościach, wątrobie, trzustce.

Rak przytarczyc jest nowotworem o powolnej dynamice rozwoju i przebiegu, charakteryzującym się skłonnością do nawrotów, które mogą występować nawet u połowy leczonych pacjentów. Najczęstszym objawem nawrotu procesu nowotworowego po leczeniu operacyjnym jest hiperkalcemia [35]. Nawroty objawiają się głównie jako wznowy miejscowe, rzadziej jako przerzuty do płuc lub węzłów chłonnych szyjnych. Często są to nawroty bardzo późne. Średni czas pomiędzy pierwszą operacją a pierwszym nawrotem nie przekracza 3 lat, może jednak być znacznie dłuższy i wynosić kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt lat [23, 30]. Opisano przypadek pojawienia się nawrotu po 19 latach po leczeniu pierwotnym pod postacią przerzutu do płuca [36].

Panuje pogląd, że jeśli nawrót choroby pojawia się wcześniej, do 2 lat po pierwszym leczeniu chirurgicznym, to przypadki te rokują gorzej w porównaniu do nawrotów późnych [20, 23].

Leczenie operacyjne

Leczeniem z wyboru raka przytarczyc jest pierwotny zabieg operacyjny, polegający na usunięciu „w jednym bloku” masy guza wraz z całym płatem tarczycy oraz odpowiednim marginesem. Zalecane jest cięcie kołnierzone niskie, które uwidacznia szyję obustronnie [37]. Niezmiernie ważna jest identyfikacja i wnikliwa ocena wszystkich przytarczyc celem wykluczenia guzów mnogich. Wskazana też jest dokładna śródoperacyjna ocena regionalnych węzłów chłonnych.

W opiniach operatorów istnieją rozbieżności co do potrzeby limfadenektomii szyjnej przy operacji chorych na raka przytarczyc. Niektórzy zalecają operację węzłów przy pierwotnej interwencji jako postępowanie rutynowe [30, 38], jednak większość sugeruje konieczność takiego postępowania tylko w przypadkach powiększonych węzłów chłonnych, znacznego zaawansowania miejscowego raka oraz u pacjentów z nawrotem miejscowym [33, 37, 39, 40]. Przed leczeniem operacyjnym bardzo ważne jest wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, chociaż uzyskanie normokalcemii często nie jest możliwe.

Radioterapia

Zastosowanie uzupełniającego leczenia promieniami u chorych na raka przytarczyc budzi kontrowersje. W piśmiennictwie spotyka się doniesienia o całkowitej regresji niektórych nieoperacyjnych postaci nowotworu pod wpływem napromieniania [4, 6]. Wznowy raka, o ile występowały, lokalizowały się poza obszarem napromienianym, co może w tych sytuacjach świadczyć o jego pierwotnym mikrorozsiewie.

Istnieją ośrodki, gdzie uzupełniająca pooperacyjna radioterapia w przypadku raka gruczołu przytarczowego jest standardem postępowania leczniczego [6]. Są też takie, które uznają ten typ nowotworu za oporny na lecze-

nie promieniami [38, 41]. Ci autorzy stoją na stanowisku, że zastosowanie radioterapii nie tylko nie poprawia wyników leczenia, ale wręcz może je pogarszać, utrudniając przeprowadzanie kolejnych zabiegów operacyjnych w razie wystąpienia wznowy lokoregionalnej. W serii Chowa'a i wsp. u żadnego z 6 chorych leczonych uzupełniająco promieniami, w tym u 3 z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej, nie zaobserwowano nawrotu raka przy obserwacji przekraczającej 5 lat [6]. Również Lillemore u 3 pacjentów poddanych radioterapii pooperacyjnej nie odnotował nawrotu choroby, jednak okres obserwacji był tu krótszy [42]. Z kolei Holmes i wsp. odnoszą się sceptycznie do leczenia promieniami – w grupie 10 pacjentów poddanych radioterapii korzystny efekt uzyskano zaledwie u 2 chorych [38]. W serii Shane'a i wsp. u żadnego z 4 pacjentów poddanych radioterapii nie zaobserwowano obniżenia poziomu wapnia ani redukcji objętości guza [41]. Ponieważ jednak w ponad 2/3 przypadków wznowy procesu nowotworowego lokalizują się w obrębie szyi, kwalifikacja do uzupełniającej radioterapii wydaje się celowa u pacjentów z nowotworem o dużej skłonności do nawrotów, przynajmniej w odniesieniu do guzów usuniętych nieradykalnie. Brak jest jednak standardów i jasnych kryteriów dotyczących zarówno napromienianego obszaru, jak i dawki całkowitej. Na przykład Chow i wsp. napromieniali chorych na obszar szyi pomiędzy kością gnykową a stawami mostkowo-obojczykowymi, zalecając jednak objęcie śródpiersia górnego i wszystkich pięter węzłów chłonnych szyjnych w przypadku pojawienia się przerzutu przynajmniej w jednym węzle, sugerując stosowanie dawek całkowitych 40-50 Gy/g [6]. Wydaje się jednak, że powyższy przedział dawek można uznać jako zalecany dla pacjentów zoperowanych makroskopowo radykalnie; u pacjentów nieoperowanych lub po zabiegach subtotalnych, taktyka napromieniania powinna być bardziej agresywna (jak np. w przypadkach raka tarczycy).

Chemioterapia

Chemioterapia praktycznie nie odgrywa roli w leczeniu chorych na raka przytarczyc. Podejmowano próby stosowania różnych cytostatyków – m.in. winkrystyny, cyklofosfamidu, aktynomycyny D, doksorubicyny, fluorouracylu, metotreksatu, lomustyny – pojedynczo lub w skojarzeniu jako schematy wielolekowe. Tylko w pojedynczych doniesieniach spotyka się opisy częściowej, krótkotrwałej odpowiedzi u pacjentów w zaawansowanym stadium raka ze skrajnie wysoką kalcemią [43, 44]. Na przykład, Calandra i wsp. przedstawili przypadek 33-letniego mężczyzny z wysokim zaawansowaniem raka przytarczyc, z wysoką kalcemią i kamicą nerkową, która doprowadziła do krańcowej niewydolności nerek. Po zastosowaniu dakarbazyny (DTIC) uzyskano znaczne obniżenie poziomu wapnia i poprawę stanu ogólnego. Uzyskany efekt był jednak krótkotrwały (ponad 4 tygodnie), a pacjent zmarł po 2 miesiącach od podania pierwszej dawki [43]. Podobny efekt uzyskał Bukowski i wsp. po użyciu dakarbazyny skojarzonej z fluorouracylem i cyklofosfamidem [44]. Calandra i wsp. zasugerowali więc, że zastosowanie DTIC w wy-

branych przypadkach może być postępowaniem z wyboru jako leczenie paliatywne u chorych z hiperkalcemią, nie poddającą się leczeniu zachowawczemu.

Chahinian zanotował 18 miesięczny okres przeżycia u chorego z przerzutami do śródpiersia i wysiękiem opłucnowym, u którego po zastosowaniu wielolekowej chemioterapii w oparciu o metotreksat, doksorubicynę, cyklofosfamid i lomustynę nastąpiła znacząca regresja [5]. Był to rak hormonalnie nieczynny, a więc niżej zróżnicowany i prawdopodobnie bardziej podatny na działanie cytostatyków. Trudno jednak odnosić się optymistycznie do takich wyników w kontekście długotrwałego przeżycia, obserwowanego także u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, leczonych jedynie objawowo. Z kolei Vetto i wsp. oraz Andersen i wsp. stosowali chemioterapię w oparciu o 5-fluorouracyl, cyklofosfamid i doksorubicynę, nie uzyskując żadnego efektu terapeutycznego [7, 33].

Postępowanie w hiperkalcemii

Zasadniczym celem leczenia zaawansowanych, nieoperacyjnych przypadków raka przytarczyc oraz przypadków hiperkalcemii, nie poddających się leczeniu operacyjnemu, jest utrzymanie poziomu wapnia zbliżonego do normy, co uzyskuje się poprzez zwiększenie jego wydalania z moczem i hamowanie uwalniania z kości. Najprostszym i najszybszym sposobem obniżenia poziomu Ca jest forsowana diureza z użyciem roztworów chlorku sodu i furosemidu. Należy pamiętać przy tym o uzupełnianiu niedoboru potasu i magnezu.

Wśród preparatów farmakologicznych, stosowanych w hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc, należy wymienić: bifosfoniany, kalcytoninę, azotan galu, mitramycynę, kwas etylofosforowy (ETHYOL), dwufosforan dichlorometylenu. Najszerze zastosowanie znajdują obecnie bifosfoniany (etidronian, klodronian, pamidronian, zoledronian). Ze względu na małą liczbę przypadków raka przytarczyc brak jest wiarygodnych badań, porównujących skuteczność poszczególnych leków. Z pojedynczych doniesień można wymienić publikację Ralstona i wsp., w której przedstawił on dane przemawiające za wyższą skutecznością pamidronianu, w porównaniu do etidronianu i klodronianu (czas trwania efektu hipokalcemicznego – 23 wobec 12 dni) [45].

Kalcytonina wykazuje szybkie, lecz krótkotrwałe (ok. 2-3 dni), działanie obniżające poziom wapnia w surowicy krwi. Jest lekiem pierwszego rzutu, stosowanym obok wymuszonej diurezy w przypadkach nasilonej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego. Mitramycyna, która jest oligosacharydowym antybiotykiem hamującym syntezę RNA w osteoklastach, znajduje zastosowanie w sytuacjach opornych na leczenie kalcytoniną. Już w 12 godzin od jej podania obserwuje się spadek poziomu wapnia, który ulega normalizacji w ciągu 2-3 dni. W zależności od stadium zaawansowania nowotworu efekt normokalcemiczny mitramycyny może trwać od kilku dni do nawet kilkunastu tygodni. Jej wadą jest neuro-, nefro- i hepatotoksyczność [46]. Wysoką skuteczność w leczeniu hiperkalce-

mii wykazuje również azotan galu [47, 48]. W badaniu Warrella i wsp. normokalcemia przy użyciu azotanu galu utrzymywała się przez 11 dni, podczas gdy w przypadku zastosowania kalcytoniny tylko 2 dni. Również amifostyna (WR-2721) wykazuje działanie obniżające poziom wapnia poprzez hamowanie sekrecji PTH, jednak ze względu na umiarkowany i krótkotrwały efekt, przy jednocześnie wysokiej cenie, lek ten trudno uznać za standardowy środek hipokalcemiczny w zaawansowanym raku przytarczyc [49, 50].

Ostatnio bada się nowe metody leczenia hiperkalcemii spowodowanej nadmiarem PTH. Badania te dotyczą leków o działaniu kalcimimetycznym (pobudzenie receptora wapniowego hamuje sekrecję PTH), a także, w raku przytarczyc, immunizacji przeciw PTH i spokrewnionym z nim peptydom. Wytworzone przeciwciała wiążą się z endogennym PTH, prowadząc do spadku kalcemii, jednak nie jest jeszcze wiadomo, czy efekt ten jest trwały [51- 54].

Wyniki leczenia

W doniesieniu Sandelina i wsp. (95 pacjentów – jedna z największych z analizowanych grup chorych na raka przytarczyc), 5 i 10-letnie przeżycia całkowite wyniosły odpowiednio 85% i 70% [23]. Z kolei, w grupie 46 pacjentów opisanych przez Holmes'a i wsp. całkowite przeżycie 5-letnie wyniosło 50%, natomiast 10-letnie tylko 13% [38]. Tak duża dysproporcję w wynikach leczenia, szczególnie w zakresie przeżyć wieloletnich, trudno wytłumaczyć inaczej, niż różnym okresem, w którym pacjenci byli leczeni. Holmes przedstawił swoje wyniki pod koniec lat 60-tych, natomiast Sandelin na początku lat 90., kiedy poprawiła się skuteczność leczenia operacyjnego i farmakoterapii.

W Tabeli II przedstawiono odsetki 5- i 10-letniego przeżycia całkowitego chorych na raka przytarczyc prezentowane w najważniejszych doniesieniach literaturowych.

Tab. II. Przeżycia całkowite 5- i 10-letnie dla chorych na raka przytarczyc

Table II. The 5- and 10-year overall survival for the patients with cancer of the parathyroid glands

Autor	Liczba pacjentów	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie
Holmes i wsp. (1968)	46	50%	13%
Shane i wsp. (1982)	62	<50%	35%
Sandelin i wsp. (1992)	95	85%	70%
Vetto i wsp. (1992)	14	55%	55%
Wang i wsp. (1985)	28	57%	brak danych
Levin i wsp. (1987)	10	50%	brak danych
Cohn i wsp. (1985)	9	44%	brak danych
Sandelin i wsp. (1994)*	40*	50%*	35% (8-letnie)*

* grupa 40 chorych z przerzutowym rakiem przytarczyc

Co ciekawe, w doniesieniu Sandelina z roku 1994, opisującym przebieg rozsianego raka przytarczyc, całkowite przeżycie 5-letnie zanotowano aż u 50% chorych (w tej

grupie u wielu chorych wykonywano zabiegi resekcji zmian przerzutowych oraz prowadzono intensywne leczenie hiperkalcemii) [25].

W piśmiennictwie można też spotkać opis przypadku, w którym pacjent został poddany kolejno dziewięciu zabiegom usunięcia nawrotowego guza lub zmian przerzutowych [23]. Wyniki te potwierdzają więc możliwość długoletnich przeżyć u chorych, pomimo pojawienia się przerzutów odległych raka przytarczyc.

Podsumowanie

Niewielka częstość występowania raka gruczołu przytarczowego oraz małe liczebnie grupy chorych poniekąd usprawiedliwiają brak istnienia jasnych kryteriów leczenia w tym schorzeniu. Podstawowym postępowaniem, dającym największą szansę trwałego wyleczenia lub maksymalnego opóźnienia nawrotu choroby, jest prawidłowo wykonany pierwszy zabieg operacyjny, szczególnie wtedy, gdy jest poprzedzony wstępnym rozpoznaniem raka przytarczyc, czy to za pomocą biopsji cienkoigłowej, czy na podstawie obrazu klinicznego.

Należy pamiętać, że w sytuacjach wątpliwych pomocne może okazać się badanie immunohistochemiczne w kierunku obecności PTH w guzie.

O ile leczenie chirurgiczne nie budzi żadnych wątpliwości, to zastosowanie radioterapii nie jest rutynowym elementem postępowania. Wydaje się, że jej użycie powinno być indywidualizowane i ograniczone do przypadków pierwotnie zaawansowanych oraz zoperowanych nieradykalnie. Chemioterapia nie odgrywa żadnej roli w leczeniu chorych na raka przytarczyc.

W sytuacji wznowy procesu nowotworowego postępowanie chirurgiczne ma na celu cytoredukcję masy guza (także przerzutów) oraz następcze obniżenie poziomu PTH i kalcemii. Powolna dynamika przebiegu raka przytarczyc niejednokrotnie pozwala chorym przeżyć w dobrym komforcie wiele lat, o ile prowadzi się odpowiednio dobrane leczenie farmakologiczne.

Lek. med. Andrzej Wygoda

I Klinika Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice

e-mail: awygoda@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. de Quervain F. Parastruma Maligna Aberrata. *Deutsche Ztschr F Chir* 1909; 100: 334-52.
2. Armstrong HG. Primary carcinoma of parathyroid gland with report of a case. *Bull Acad Med Toronto* 1938; 11: 105-10.
3. Murphy MN, Glennon PG, Diocee MS i wsp. Nonsecretory parathyroid carcinoma of the mediastinum. Light microscopic, immunocytochemical, and ultrastructural features of case, and review of the literature. *Cancer* 1986; 58: 2468-76.

4. Merlano M, Conte P, Scarsi P i wsp. Non-functioning parathyroid carcinoma: A case report. *Tumori* 1985; 71: 193-6.
5. Chahinian AP, Holland JF, Nieburgs HE i wsp. Metastatic non-functioning parathyroid carcinoma: Ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. *Am J Med Sci* 1981; 282: 80-4.
6. Chow E, Tsang RW, Brierley JD i wsp. Parathyroid carcinoma – the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41: 569-72.
7. Vetto JT, Brennan MF, Woodruff J i wsp. Parathyroid carcinoma: Diagnosis and clinical history. *Surgery* 1993; 114: 882-92.
8. Ireland JP, Fleming SJ, Levison DA i wsp. Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1114-8.
9. Christmas TJ, Chapple CR, Noble JG i wsp. Hyperparathyroidism after neck irradiation. *Am J Med* 1988; 75: 873-4.
10. Berland Y, Olmer M, Lebreuil G i wsp. Parathyroid carcinoma, adenoma and hyperplasia in a case of chronic renal insufficiency on dialysis. *Clin Nephrol* 1982; 18: 154-8.
11. Chew-Wun Wu, Chun-I Huang, Shih-Tzer Tsai i wsp. Parathyroid carcinoma in a patient with non-secretory pituitary tumor: a variant of multiple endocrine neoplasia type-I. *European Journal of Surgical Oncology* 1992; 18: 517-20.
12. Mallette LE, Bilezikian JP, Ketcham AS i wsp. Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism. *Americ J Med* 1974; 57: 642-8.
13. Teh BT, Farnebo F, Twigg S i wsp. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism – jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2114-20.
14. Wassif WS, Farnebo F, Teh BT i wsp. Genetic studies of a family with hereditary hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50: 191-6.
15. Chen JD, Morrison C, Zhang C i wsp. Hyperparathyroidism – jaw tumour syndrome. *J Intern Med.* 2003; 253: 634-42.
16. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A i wsp. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002; 32: 676-80.
17. Cryns VL, Thor A, Xu HJ i wsp. Loss of the retinoblastoma tumour suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 757-61.
18. Kytölä S, Bolívar I, Goltzman D i wsp. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1989; 125: 935-94.
19. Chudek J. Analiza mikrosatelitarna przytarczyczek w pierwotnej i wtórnej nadczynności tych gruczołów. Rozprawa habilitacyjna. Katowice: Śląska Akademia Medyczna; 2002, supl. 48.
20. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600-5.
21. Castleman B, Roth SI. *Tumours of the parathyroid glands* (Atlas of Tumor Pathology). Washington: AFIP, DC; 1978: 74.
22. McKeown PP, McGarity WC, Sewell CW. Carcinoma of the parathyroid gland: Is it overdiagnosed? A report of three cases. *Am J Surg* 1984; 147: 292-8.
23. Sandelin K, Auer G, Bondeson L i wsp. Prognostic factors in parathyroid cancer: A review of 95 Cases. *World J Surg* 1992; 16: 724-31.
24. Cryns VL, Thor A, Xu HJ i wsp. Loss of the retinoblastomatumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1994; 330: 757-61.
25. Sandelin K, Tullgren O, Ove Farnebo L. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18: 594-9.
26. Levin KE, Galante M, Clark OH. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 1987; 101: 649-60.
27. August DA, Flynn SD, Jones MA i wsp. Parathyroid carcinoma: the relationship of nuclear DNA content to clinical outcome. *Surgery* 1993; 113: 290-6.
28. Fletcher CHDM. Tumours of the thyroid and parathyroids glands. In: *Diagnostic Histopathology of Tumours*. Wyd. 2. Churchill Livingstone; 2000, 1039-1056.
29. Kokot F. Przytarczyczki – nowe aspekty patofizjologiczne, diagnostyczne i lecznicze. *Endokrynologia Polska* 2002; 53 supl. 1: 105-12.
30. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review. *World J Surg* 1991; 15: 738-44.
31. Lepage R, Roy L, Brossard JH i wsp. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chemistry* 1998; 44: 805-9.
32. Stock JL, Weintraub BD, Rosen SW i wsp. Human chorionic gonadotropin subunit. Measurement in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 57-63.
33. Anderson BJ, Samaan NA, Vassilopoulou-Sellin R i wsp. Parathyroid carcinoma: Features and difficulties in diagnosis and management. *Surgery* 1983; 94: 906-15.
34. Shortell CK, Andrus CH, Phillips CE i wsp. Carcinoma of the parathyroid gland: A 30-year experience. *Surgery* 1991; 110: 704-8.
35. Palnaes Hansen C, Lau Pedersen M, Christensen L. Diagnosis, treatment and outcome of parathyroid cancer. *Eur J Surg* 1991; 157: 517-20.
36. Davies DR, Dent EC, Ives DR. Successful removal of single metastasis in recurrent parathyroid carcinoma. *Br Med J* 1973; 1: 397-8.
37. Barczyński M. Rak przytarczyc – wyzwanie diagnostyczne i problem terapeutyczny. *Przegl Lek* 2000; 57: 165-7.
38. Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS. Parathyroid Carcinoma. *Annals of Surgery* 1969; 169: 631-40.
39. Cohn K, Silverman M, Corrado J i wsp. Parathyroid carcinoma: The Lahey Clinic Experience. *Surgery* 1985; 98: 1095-100.
40. Wang CA, Gaz RD. Natural history of parathyroid carcinoma: Diagnosis, treatment and results. *Am J Surg* 1985; 149: 522-7.
41. Shane E, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma: A review of 62 patients. *Endocrine Rev* 1982; 3: 218-26.
42. Lillemore KD, Dudley NE. Parathyroid carcinoma: pointers to successful management. *Ann R Coll Surg Engl* 1985; 67: 222-4.
43. Calandra DB, Chefec G, Foy BK i wsp. Parathyroid carcinoma: Biochemical and pathologic response to DTIC. *Surgery* 1984; 96: 1132-7.
44. Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J i wsp. Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1984; 144: 399-400.
45. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U i wsp. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer associated hypercalcemia. *Lancet* 1989; 2: 1180-1182.
46. Attie MF. Treatment of hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 807-28.
47. Warrell RP, Israel R, Frisone M i wsp. Gallium nitrate for acute treatment of cancer – related hypercalcemia: a randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 1988; 108: 669-74.
48. Akerstrom G, Rudberg C, Grimelius L i wsp. Recurrent hyperparathyroidism due to preoperative seeding of neoplastic or hyperplastic parathyroid tissue: Case report. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 549-52.
49. Glover DJ, Shaw L, Glick JH i wsp. Treatment of hypercalcemia in parathyroid cancer with WR-2721, S-2-(3-aminopropylamino)ethyl-phosphorothioic acid. *Ann Intern Med* 1985; 103: 55-7.
50. Hirschel-Scholz S, Jung A, Fischer JA i wsp. Suppression of parathyroid secretion after administration of WR-2721 in a patient with parathyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23: 313-8.
51. Betea D, Bradwell AR, Valdes-Socin H i wsp. Management of Hypercalcemia from Parathyroid Carcinoma by Immunisation. Proc nr P3-524 ENDO 2002 – “The impact of The Human Genome on Endocrinology”, 19-22 June 2002, San Francisco.
52. Mead GP, Harvey TC, Epstein M i wsp. Hypercalcemia of Parathyroid Carcinoma Controlled by Immunotherapy. Proc nr OR21-3 ENDO 2002 – “The impact of The Human Genome on Endocrinology”, 19-22 June 2002, San Francisco.
53. Bradwell AR, Harvey TC. Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet* 1999; 353: 370-3.
54. Peacock M, Bilezikian JP, Turner SA i wsp. Long-Term treatment with the Calcimimetic AMG 073 in Patients with Primary Hyperparathyroidism (PHPT). Proc nr OR21-1 ENDO 2002 – “The impact of The Human Genome on Endocrinology”, 19-22 June 2002, San Francisco.

Otrzymano: 29 grudnia 2003 r.
 Przyjęto do druku: 21 stycznia 2004 r.